

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

ANNÉE 1975

N^o 97

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Serge DI BONA

Né le 4 Novembre 1948
à LA COURNEUVE (Seine-Saint-Denis)

Présentée et soutenue publiquement le

VASCULARISATION CÉRÉBRALE
ET TROUBLES PSYCHIQUES

ESSAI CLINIQUE D'UN α -FREINATEUR EN PSYCHIATRIE

Président : Monsieur E. FOURNIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Serge DI BONA

Né le 4 Novembre 1948

à LA COURNEUVE (Seine-Saint-Denis)

VASCULARISATION CÉRÉBRALE ET TROUBLES PSYCHIQUES

ESSAI CLINIQUE D'UN α -FREINATEUR EN PSYCHIATRIE

Président : Monsieur E. FOURNIER, Professeur



A MA FILLE,

A MA FEMME,

A MES PARENTS,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOURNIER,

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GORCEIX,

Qui a accepté de me guider dans ce travail.

A NOTRE JURY DE THÈSE.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. PARIENTÉ,

*Chef de service à l'Hôpital Psychiatrique
de Maison-Blanche.*

Qui a accepté la réalisation de ce travail, et a guidé
mes premiers pas dans la difficile approche de la maladie
mentale.

En respectueuse reconnaissance.

AU LABORATOIRE ROBERT & CARRIÈRE,

Qui a contribué à la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR RENÉ OLIVIER,

Pour sa précieuse collaboration.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
LARIBOISIÈRE-SAINT-LOUIS,

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BERNARD, J.-J. BERNIER.

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNEY, R. WORMS, A. DJOURNO.

DOYEN : Professeur E. FOURNIER.

PROFESSEURS

Médecine Interne

Daniel KUNTZ	Professeur Agrégé
Jacques ROUFFY	Professeur Agrégé

Thérapeutique

Michel LAMOTTE	Professeur Titulaire
Jean-Marc SEGRESTAA	Professeur Agrégé
Charles CAULIN	Professeur Agrégé
Chantal BISMUTH	Professeur Agrégé

Radiologie

Maurice LAVAL-JEANTET	Professeur Agrégé
Norbert VASILE	Professeur Agrégé
René DJINDJIAN	Professeur Associé

Cardiologie

Yves BOUVRAIN	Professeur Titulaire
Jean-Jacques WELTI	Professeur Titulaire
Robert SLAMA	Professeur Agrégé
Gilbert MOTTE	Professeur Agrégé

Endocrinologie

Jean CANIVET	Professeur Titulaire
Gérard CATHELINEAU	Professeur Agrégé

Rhumatologie

Stanislas DE SEZE	Professeur Titulaire
Marcel KAHN	Professeur Agrégé
Antoine DRYLL	Professeur Agrégé
Antoine RYCKEWAERT	Professeur Agrégé

Hépto-Gastro-entérologie

Jean-Jacques BERNIER	Professeur Titulaire
Jean-Pierre FERRIER	Professeur Agrégé
Jean-Claude RAMBAUD	Professeur Agrégé

Pneumologie

Lucien ISRAEL	Profes. sans Chaire
---------------	---------------------

Dermatologie

Robert DEGOS	Professeur Titulaire
Jean CIVATTE	
Stéphane BELAICH	Professeur Agrégé
Félix DUPERRAT	Professeur Titulaire
Antoine PUISSANT	Professeur Agrégé

Neurologie

Bernard PEPIN	Profes. sans Chaire
---------------	---------------------

Psychiatrie Adulte

Antoine GORCEIX	Professeur Agrégé
-----------------	-------------------

Psychiatrie Infantile

Michel DUGAS	Professeur Agrégé
--------------	-------------------

Pédiatrie

Henri LESTRADET	Profes. sans Chaire
Bernard LABRUNE	Professeur Agrégé
Jean-Marie DESBOIS	Professeur Agrégé

Chirurgie générale

Jean PERROTIN	Professeur Titulaire
Pierre HAUTEFEUILLE	Professeur Agrégé
Michel CELERIER	Professeur Agrégé

Chirurgie plastique

Claude DUFOURMENTEL	Professeur Associé
Pierre BANZET	Professeur Agrégé

Chirurgie orthopédique

Jacques WITVOET	Professeur Agrégé
-----------------	-------------------

Neuro-Chirurgie

Raymond HOUDARD	Professeur Titulaire
Jean COPHIGNON	Professeur Agrégé
Alain REY	Professeur Agrégé

Gynécologie

Paul MORIN	Professeur Titulaire
Philippe ENGELMANN	Professeur Agrégé

O.R.L.

Paul PIALOUX	Professeur Titulaire
Georges FREYSS	Professeur Agrégé

Histologie

Jacques LAVEDAN	Profes. sans Chaire
Michel MAILLET	Professeur Agrégé
Claude BOUTON	Délégué M.C.A.

Biophysique

Michel BURGEAT	Prof. Phys. médic.
Michel DUVELLEROY	Professeur Agrégé
Yvon GRALL	Professeur Agrégé

Biochimie

Roland BOURRILLON	Professeur Titulaire
Pierre TIOILLAIS	Professeur Agrégé
Yves GOUSSAULT	Professeur Agrégé

Physiologie

Andrée TEILLAC	Profes. sans Chaire
Jean-Paul MARTINEAUD	Profes. sans Chaire
Hubert MAMO	Profes. sans Chaire

Pharmacologie

Paul LECHAT	Professeur Titulaire
-------------	----------------------

Bactériologie

Yvonne PEROL	Professeur Agrégée
--------------	--------------------

Parasitologie

Michel LARIVIERE	Professeur Titulaire
------------------	----------------------

Anatomie Pathologique

Jean ROUJEAU	Professeur Titulaire
Nouredine CHELLOUL	Professeur Agrégé
Annie GALIAN	Professeur Agrégée

Anesthésiologie

Jean-François MONTAGNE	Professeur Agrégé
Ernest ECHTER	Professeur Agrégé

Médecine légale

Etienne FOURNIER	Professeur Titulaire
------------------	----------------------

Médecine du Travail

Marie-Louise EFTHYMIU	Professeur Agrégée
-----------------------	--------------------

Toxicologie

Michel GAULTIER	Professeur Titulaire
Pierre GERVAIS	Professeur Agrégé

Radio-Isotopie

Yves NAJEAN	Profes. sans Chaire
-------------	---------------------

Immunologie

Maxime SELIGMANN	Professeur Titulaire
Jean DAUSSET	Professeur Titulaire
Jacques COLOMBANI	Professeur Agrégé
Jacques HORS	Professeur Agrégé

Hématologie

Michel BOIRON	Professeur Titulaire
Jean BERNARD	Professeur Titulaire
Claude JACQUILLAT	Professeur Agrégé
Gérard SCHAISON	Professeur Agrégé
Georges FLANDRIN	Professeur Agrégé
Jacques CAEN	Professeur Agrégé

Pathologie Expérimentale

Pierre MERKLEN	Profes. sans Chaire
François COTTENOT	Profes. sans Chaire

Anatomie et Organogénèse

Jean-Pierre LASSAU	Professeur Agrégé
--------------------	-------------------

MÉDECINS CHIRURGIENS ET SPÉCIALISTES DES HOPITAUX**Médecine Interne**

Dr. M. PESTEL

Radiologie

Dr. P. MAY
Dr. BENNET

Dermatologie

Dr. P. DE GRACIANSKY

Pédiatrie

Dr. P. GRENET
Dr. A. HERRAULT

Chirurgie générale

Dr. C. COUINEAUD
Dr. J.P. CALVET
Dr. C. RICHARD

Chirurgie Thoracique

Dr. C. DUBOST

Urologie

Dr. J. MICHON

Chirurgie Infantile

Dr. J. BARCAT
Dr. BIENAYME

Ophtalmologie

Dr. R. CAMPINCHI

O.R.L.

Dr. J. LABAYLE

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M. ACCARD
M. ALBERTINI
M. BARDIAUX
M. BENAND
M. BERANGER
Mme BECKMAN
M. BERTRAND
M. CALLEROT
Mme CHAIGNEAU
M. CHALANSET
M. DELANOE
M. CHAOUAT
M. DELTEIL
M. DESFOSSES
M. DEUMIER
M. DURAND
M. ELBAZ
M. ELIACHAR
M. GANEN
M. FERREZ
Mme GIACOMINI
M. GOUDAL
M. GROSHOMME

M. GRUPPER
M. GURTLE
M. HUGUET
M. KALMANSON
M. LAMY
M. LEFEVRE
Mme LEMPICKI
M. LESNE
M. LEBOURGES
M. LIBESKING
M. LOGEAY
M. MAWAS
M. MAZZA
M. MARTINETTI
M. MANTEL
M. Martin DUPRAY
Mme MAY
M. MIKOL
M. NEHLIL
M. POUJOL
M. PARIENTE
M. PASQUIER
M. PETITHORY

M. PIRET
M. PLANE
M. RACINE
M. RENE
Mme RENIE
M. ROUCHON
M. SCHWEICH
M. SIGAL
Mme SORREL-
DEJERINE
M. SUCHESTOW-
SUCHET
M. TAYON
M. TINTHOIN
M. VANTELON
M. de VERBIZIER
M. VERGNON
M. VERMEULEN
Mme VIGNAUD
M. VIGUIE
Mme XIMENES
M. ZAMET
M. ZUCMANN

PLAN

- I - **Manifestations cliniques de l'insuffisance circulatoire cérébrale**
 - 1° troubles de la vigilance,
 - 2° troubles intellectuels,
 - 3° troubles du caractère et de la thymie.
- II - **Les démences artériopathiques**
 - 1° formes diffuses,
 - 2° formes focales.
- III - **Anévrysme intracrânien et troubles psychiques.**
- IV - **Hypoxie et troubles psychiques.**
- V - **Amnésie globale transitoire.**
- VI - **Epilepsie et circulation cérébrale.**
- VII - **Insuffisance circulatoire cérébrale et troubles du sommeil.**
- VIII - **Troubles du sommeil chez les personnes âgées.**
- IX - **Modification du débit sanguin cérébral au cours de l'existence.**
- X - **Psychotropes et Catécholamines.**
- XI - **Prostaglandines et neurotransmission adrénergique.**
- XII - **Vitamine E et troubles psychiques.**
- XIII - **Expérimentation de VADILEX sur une population de 48 malades mentaux.**

INTRODUCTION

L'insuffisance circulatoire cérébrale bien connue sur le plan neurologique se manifeste en psychiatrie par des éléments cliniques maintenant mieux définis.

À côté des démences artériopathiques diffuse et des démences focales d'origine ischémique, d'autres manifestations se révèlent sous l'aspect d'une majoration des signes psychiques de malades mentaux.

La multiplicité des traitements médicaux à visée anti-ischémique permet de penser que de nombreux progrès sont à faire et seront faits dans ce domaine. Les thérapeutiques actuelles sans apporter de « miracle » au thérapeute, lui permettent toutefois d'agir avec plus ou moins d'efficacité sur certains symptômes.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier, dans le traitement d'affections psychiatriques d'étiologies diverses, les effets d'un anti-ischémique capable de moduler, au niveau des récepteurs α -adrénergiques, l'action vaso-constrictive des catécholamines circulantes.

La substance choisie pour ces essais est le tartrate d'Ifenprodil, introduit dans la pharmacopée sous le nom de VADILEX, que nous présentons par ailleurs.

Les troubles circulatoires cérébraux semblent jouer un rôle important au niveau des troubles du sommeil chez les personnes âgées.

Au niveau des amines biogènes, si l'action des psychotropes est encore mal connue, il semble que le rôle joué par les prostaglandines apporte de nouvelles voies de recherche pour mieux comprendre l'ischémie et la médiation noradrénergique.

L'action de la vitamine E comme facteur antiathéroclérose est encore mal connu malgré des essais cliniques probants en milieu psychiatrique.

I - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INSUFFISANCE CIRCULATOIRE CÉRÉBRALE.

La notion d'insuffisance circulatoire cérébrale longtemps étudiée sur le plan neurologique ne se limite pas aux ictus et autres manifestations spectaculaires. D'autres manifestations de l'insuffisance circulatoire cérébrale se sont révélées ; tel est le cas des symptômes psychiatriques.

On connaît depuis longtemps l'existence des démences artériopathiques mais d'autres manifestations psychiques plus discrètes semblent devoir être mises sur le compte d'une insuffisance circulatoire cérébrale. L'expression clinique de l'insuffisance circulatoire cérébrale traduit la

souffrance d'un territoire du cortex, souffrance lésionnelle si les altérations en ont compromis définitivement la structure, ou fonctionnelle, tel est le cas des perturbations hémodynamiques. Sur le plan clinique, on note l'absence de spécificité des modes d'expression clinique de l'insuffisance circulatoire chronique.

1° Les troubles de la vigilance.

Ils peuvent aller de l'obnubilation plus ou moins légère et des troubles du sommeil, jusqu'à la stupeur et au coma. On connaît à cet effet, le rôle déterminant des systèmes à projection diffuse, activant ou inhibant certaines régions du cortex comme la substance réticulée du tronc cérébral, en particulier dans la partie haute périaqueducule de la protubérance et du pédoncule cérébral.

On trouve aussi dans le thalamus des systèmes à projection diffuse : noyaux intra-laminaires, réticulaire, centre médian. Ces formations intervenant dans les troubles de la vigilance au niveau de la concentration, de l'attention, leurs modulations et leurs défauts.

2° Les perturbations intellectuelles.

a) **le désintéressement** : la perte d'intérêt porté par le sujet à tout ce qui ne le concerne pas directement est un des premiers symptômes ; il s'agit à la fois d'un rétrécissement de l'activité intellectuelle, qui se limite au domaine où elle s'est le plus longtemps exercée, et d'une altération de l'affectivité aboutissant à un égocentrisme. L'activité est basée sur une série d'automatismes réglant la façon de raisonner, de discuter et d'agir, ce qui maintient un aspect satisfaisant à l'activité de ces sujets. Mais ils sont dans l'impossibilité d'acquérir de nouvelles notions et de s'adapter à des conditions nouvelles.

b) **les troubles de la mémoire** : ils sont en règle postérieurs et portent sur les faits récents. Les troubles peuvent être assez intenses pour gêner considérablement le malade, car il commet, de ce fait, des erreurs de jugement et de comportement considérables.

3° Troubles du caractère et de l'affectivité.

Evoluant de pair avec les troubles intellectuels, ils présentent des aspects variés :

a) **la dépression** : Ces malades sont presque toujours tristes, cette tristesse est expliquée par le malade par des préoccupations matérielles ou des prévisions pessimistes sur le milieu familial. Cette tristesse étant une première étape dans le syndrome dépressif. On est parfois alerté, chez ce type de malade, par l'intolérance aux médications anti-dépressives (sommolence, titubation) sans doute le rôle de l'hypotension orthostatique est-il plus important pour ces malades.

b) **irritabilité, instabilité thymique** : perturbations de l'humeur de tonalité maniaque ou dépressive. Sur un fond dépressif, éclatent des colères brusques et violentes, elles sont brèves et le malade perd aussitôt le souvenir de l'évènement qui a déclenché la colère.

On décrit aussi des états d'excitation et d'agitation de durée plus longue, activité désordonnée et inhabituelle.

c) **éléments de persécution** : les malades se croient parfois brimés, méprisés par leur entourage, qui, à leur avis, ne cherche qu'à se débarrasser d'eux, ceci amène parfois le passage au délire de persécution.

d) **égocentrisme** : c'est un trait caractériel essentiel de l'athéroscléreux cérébral, le malade ramenant à lui tous les événements extérieurs, attribuant une importance disproportionnée à toutes ses sensations cénesthésiques avec souvent une tendance hypochondriaque.

L'évolution générale des troubles est assez lente, au début on ne note que les troubles de la mémoire ; à un stade plus avancé, on note les éléments du syndrome dépressif ou de persécution, pouvant conduire au tableau de démence sénile.

Il semble qu'il faille pratiquement une altération bilatérale des structures cérébrales en jeu, pour qu'il en résulte une perturbation psychique. L'on peut pratiquement dire que dans ces cas de troubles mentaux, la souffrance cérébrale est bilatérale, qu'elle est souvent diffuse dans sa répartition, qu'elle associe des lésions d'âge et de nature différents.

II - LES DÉMENCES ARTÉRIOPATHIQUES

Les démences artériopathiques, selon les travaux de Delay et Brion, sont classées en trois groupes :

- 1) les formes diffuses,
- 2) les formes systématisées,
- 3) les formes focales.

1) les formes diffuses :

Elles consistent en une démyélinisation diffuse de la substance blanche à prédominance postérieure avec parfois, une raréfaction des neurones ; elles s'accompagnent d'un état criblé des noyaux gris.

Sur le plan clinique, ces formes diffuses se manifestent par des troubles psychiques évoluant progressivement ou par à-coups partiellement dégressifs qui marquent le début de l'affection. On peut observer, au début de la maladie, des tendances au suicide réactionnelles à la prise de conscience de la déchéance.

L'état dépressif est souvent le premier symptôme de l'affection. La dépression s'accompagne d'asthénie, d'apragmatisme, de préoccupations hypochondriaques.

Les troubles caractériels accentuent souvent les particularités caractérielles pré-existantes chez le sujet.

Le mode de début peut parfois, se manifester par des épisodes aigus : bouffées confuso-oniriques, dépression d'allure mélancolique, épisode délirant à thème de persécution, état pseudo-maniaque.

L'évolution est, en général, progressive, s'étalant en règle sur quelques années, l'affaiblissement des fonctions psychiques progressifs survenant au stade de la démence artérielle.

Quelques particularités donnent à cette démence une physionomie particulière :

La perturbation intellectuelle est partielle, lacunaire : les troubles mnésiques sont au premier plan, avec atteinte de la mémoire de fixation, les souvenirs anciens restent souvent intacts « des restes étendus de la personnalité initiale sont longtemps maintenus de sorte que les malades étonnent souvent tardivement par un degré relativement élevé de jugement et de critique et font presque preuve d'une conduite ordonnée qui frappe et ne paraît être gravement troublée que dans des exacerbations soudaines ». (Alzheimer, 1898).

Le malade demeurant longtemps conscient de sa déchéance, ce qui constitue ainsi un cercle vicieux difficile « à casser » par le thérapeute.

La recherche de signes déficitaires neurologiques sur un tel terrain permet de suspecter avec de fortes chances, l'étiologie artériopathique.

Selon la classification de DELAY et BRION, au-delà de 65 ans, on trouve :

- 30 % de démences séniles pures,
- 20 % de démences vasculaires pures,
- 50 % de démences mixtes.

Il semble donc exister une composante vasculaire chez 70 % des démences au-delà de 65 ans.

2) Les démences focales d'origine ischémique :

À côté de la démence artériopathique diffuse, il existe des démences focales en rapport avec des altérations cérébrales plus limitées mais toujours bilatérales et multiples (J. NICK). Ces symptômes sont plus rares, habituellement accompagnés de signes neurologiques d'origine ischémique.

a) la confusion astasique

Sur le plan clinique, le malade se présente comme un stuporeux, avec neutralité affective totale. La confusion temporo-spatiale est complète. La composante organique de l'affection est faite d'astisie-abasie.

On insiste actuellement sur les modalités de décompensation d'un tel état, facteur endogène tel une perturbation de l'équilibre hémodynamique (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire), facteur exogène, par l'administration intempestive d'antidépresseurs, de neuroleptiques et de sédatifs avec les perturbations hémodynamiques que ces médicaments entraînent. La suppression de toute médication entraîne parfois un résultat thérapeutique spectaculaire chez ce type de malade.

b) le mutisme akinétique

Le malade se présentant par un aspect d'indifférence inerte, l'étiologie la plus fréquente semble être les thromboses du tronc basilaire près de sa bifurcation antérieure.

Les lésions siégeant surtout au niveau de la région sous-thalamique avec perturbation du système réticulé ascendant activateur.

c) les perturbations hypniques et l'onirisme hallucinosique

Ces formes rares se manifestent par une hypersomnie et des éléments d'hallucinoïse visuelle proche de l'onirisme.

L'étude anatomo-pathologique révèle une thrombose de la partie haute du tronc basilaire.

d) les démences thalamiques

L'aspect clinique est celui d'une apathie, inertie avec réduction des initiatives motrices et du langage et troubles de la mémoire. Les lésions constatées sont bilatérales, affectant de façon préférentielle les noyaux dorso-médians à projection frontale, il peut exister des atteintes sur les formations intra-laminaires à projection diffuse (qui sont la partie la plus haute du système activateur ascendant).

III - ANÉVRYSME ET SIGNES PSYCHIQUES

L'étude de SHIGE-HISA Okawara concernant les signes prémonitoires à une rupture d'anévrisme intracrânien porte sur 112 cas. 54 patients (48,2 %) présentaient des signes cliniques.

Si la majorité des malades présentaient les signes classiques : troubles visuels et céphalées localisées, on note 13 malades sur 54, soit 24 %, présentant des symptômes psychiques.

- 8 cas de léthargie,
- 2 cas d'insomnie,
- 1 cas d'hallucinations visuelles,
- 1 cas de dépression.

Certaines localisations anévrysmales semblent plus fréquentes par rapport aux signes cliniques, ainsi l'anévrisme de la communicante antérieure est retrouvée dans 5 cas de léthargie.

Insomnie et hallucinations visuelles sont liées à un anévrisme de la cérébrale moyenne.

IV - HYPOXIE ET TROUBLES PSYCHIQUES

Le déficit en oxygène entraîne des troubles psychiques variés, tel est le cas de l'hypoxie liée à l'altitude, au-delà de 5.000 m. L'étude de Z. RYN portant sur 15 alpinistes montre que trois d'entre eux présentaient des troubles au-delà de 5.500 m. On note un état schizophrénique et deux épisodes de confusion mentale ; d'autres alpinistes présentaient des troubles moins importants à type d'hallucinations visuelles et auditives, de persécution. L'utilisation d'un appareil à oxygène permettant une disparition rapide des troubles. Selon TOM DUNN et TOM ARIE, les états confusionnels anémiques ne se manifestent qu'à partir d'une chute de l'hémoglobine à 7g/100 ml.

V - AMNÉSIE GLOBALE TRANSITOIRE

L'ischémie cérébrale est une cause fréquente d'amnésie globale transitoire en dehors des autres causes : épilepsie, migraine, étiologie psychique pure.

Une étude de K.W.G. HEATHFIELD portant sur 31 cas (de 46 à 68 ans) présentant une amnésie globale transitoire variant de 30 minutes à 5 jours révèle une cause vasculaire à ces états : insuffisance circulatoire cérébrale ou insuffisance vertébro-basilaire dans 19 ans.

La résolution de ces états se faisant sans séquelles avec des récurrences du même type chez la moitié des malades. Dans 1 cas sur 2, l'électro-encéphalogramme s'est révélé normal.

VI - EPILEPSIE ET CIRCULATION CÉRÉBRALE

L'athérosclérose cérébrale semble être une cause importante d'épilepsie tardive se manifestant par une expression clinique généralisée ou brava-jacksonienne.

LENNOX écrivait en 1953 que l'épilepsie tardive est le plus souvent symptomatique d'une affection vasculaire que d'une néoformation cérébrale.

Il est bien connu qu'une lésion ischémique peut par la simple évolution anatomique des ramollissements créer des cicatrices épileptogènes, mais l'épilepsie tardive est souvent la première manifestation clinique d'une insuffisance circulatoire cérébrale.

Si les explorations vasculaires radiologiques peuvent mettre en évidence une sténose d'un gros tronc artériel, la cure chirurgicale entraîne la guérison de l'épilepsie dans la plupart des cas.

Dans de nombreux autres cas, l'investigation artériographique étant impossible, le diagnostic repose sur le terrain athéromateux et l'évolution clinique. Le traitement utilisé est le traitement anti-comitial associé à des adrénolytiques.

Devant une artériographie normale des gros troncs, il y a tout lieu de supposer que les lésions artérielles déterminantes sont distales, artériolaires.

Les sténoses artérielles semblent plus épileptogènes que les thrombo-ses selon J. NICK.

VII - I.C.C. ET TROUBLES DU SOMMEIL

Chez le sujet âgé, les troubles du sommeil sont dûs en premier lieu, à l'artériosclérose cérébrale. Selon une étude de W. BAUST, chez ce type de patient, même s'il n'existe aucun signe d'insuffisance cardiaque, dans tous les cas, il faudrait mettre en œuvre un traitement par digitoxine.

Dans de nombreux cas, l'amélioration ainsi réalisée du rendement cardiaque, entraîne une amélioration des troubles du sommeil grâce à l'augmentation du débit sanguin cérébral.

PHYSIOPATHOLOGIE

La résistance vasculaire cérébrale dépend de nombreux facteurs par exemple de la viscosité du sang, de la longueur des vaisseaux et de leur angle de ramification, mais surtout de leur rayon. Ici, le rapport de proportionnalité inverse de la quatrième puissance du rayon, signifie qu'une faible modification du diamètre vasculaire peut provoquer une modification importante de la résistance vasculaire et ainsi une variation du débit cérébral.

L'autorégulation cérébro-vasculaire qui consiste dans la capacité de garder constant le débit cérébral pour des grandeurs variables de la circulation extracrânienne et de s'adapter à des conditions de pression intracrâniennes variables (pression du L.C.R., pression artérielle, pression veineuse) se produit par une modification de la résistance capillaire.

En se basant sur l'état actuel de nos connaissances, SEVERIN GHASUS avance que le Ph du fluide cérébro-spinal a une certaine influence sur la circulation cérébrale, mais ne la commande pas et que le Ph du liquide extra-cellulaire des muscles lisses des artérioles est une variable contrôlée par laquelle le tonus vasculaire est déterminé au moyen du CO_2 , mais probablement aussi par l'hypoxie et la pression sanguine.

Il convient de considérer aussi les effets dépendants du Ph sur les échanges électrolytiques, dilatation vasculaire lorsque la concentration des ions K^+ extracellulaire est élevée et vaso-constriction lorsqu'elle est basse.

Lorsqu'avec l'âge la circulation cérébrale diminue par rapport à la normale, et cela avec une résistance vasculaire cérébrale augmentée mais dont la réactivité est diminuée, les valeurs de la circulation dépendent de plus en plus de la pression artérielle et dans les situations physiopathologiques, des variations de la pression artérielle. Si la pression diminue,

spécialement au cours de la nuit, il existe ici le danger d'une crise cérébrale hypotensive, se révélant au minimum par un syndrome confusionnel, au maximum par un ictus apoplectique. Des hypotensions de même valeur peuvent être la conséquence d'une insuffisance cardiaque aiguë, d'une extrasystolie ou d'un contre-coup de consommation exagérée de caféine ou de produits analogues.

Il n'est pas rare que chez les patients scléreux cérébraux, au moment de la chute de la pression artérielle nocturne, se produisent des états de confusions et de parésies fugitives ou permanentes.

Aussi longtemps qu'existe une réactivité des vaisseaux cérébraux, que ce soit en cas d'hypotension sans sclérose vasculaire, ou aussi en cas de résistance vasculaire cérébrale augmentée sous l'effet de la régulation, le traitement au moyen de vaso-dilatateurs est indiqué, pour autant, cependant, qu'il ne produise pas en même temps une forte chute de la pression sanguine. Pour éviter ceci on ne pourra cependant pas donner en même temps des médicaments vaso-constricteurs agissant dans le sens d'une élévation de la pression sanguine.

VIII - TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LES PERSONNES AGEES

Les travaux de FISCHGOLD et SAFAR (1967) à l'aide de l'électro-encéphalographie du sommeil ont apporté des précisions objectives sur la qualité du sommeil selon l'aspect des tracés :

- A et B caractérisés par l'effacement du rythme alpha, laissant place à un rythme theta plus lent, de 4 à 6 c/s. de plus en plus riche.
- C, de sommeil avéré, rapide, défini par l'apparition de fuseaux rapides de 12 à 14 c/s. et par la présence de complexe K (lors d'un stimulus bruyant ou lumineux).
- D et E, de sommeil profond, lent, caractérisé par un rythme delta de 1,5 à 3 c/s., polymorphe puis monomorphe. L'enregistrement continu au cours de la nuit montre des cycles, 4 à 5 en moyenne, pendant lesquels se produisent les différents stades.

Les études expérimentales semblent montrer que le sommeil rapide paraît plus nécessaire que le sommeil lent. M. JOUVET, en 1967, par des enregistrements E.E.G. de longue durée chez le chat adulte, observe la répartition quotidienne suivante : période d'éveil 35 %, de sommeil « léger » (lent) 50 %, de sommeil « paradoxal » (ou rapide) 15 %, évoluant selon des cycles au cours desquels le sommeil « paradoxal » est toujours séparé de l'éveil par le sommeil « léger ». Cette répartition change avec l'âge : le sommeil paradoxal est au moins deux fois plus long chez les nouveaux-nés que chez l'adulte.

Chez le patient âgé, l'étude des insomniaques par les procédés d'enregistrement continu montre que :

1) le sommeil « rapide » disparaît complètement dans l'insomnie vraie au lieu de la proportion de 20 % dans le sommeil du sujet normal.

2) l'insomnie vraie correspond toujours chez l'homme actif à une perte des aptitudes au travail le jour, c'est un moyen de distinguer ce trouble d'un état physiologique.

3) la grande insomnie psychiatrique est caractérisée par la réduction franche de la durée de tous les stades, mais surtout du stade C et des stades D et E, dans les enregistrements de nuit et par des anomalies rappelant l'endormissement dans les enregistrements de jour (FISCHGOLD et SAFAR, 1967).

Variations avec l'âge du rythme veille-sommeil

La durée du sommeil semble diminuer avec l'âge.

Dans les conditions d'une vie normale (absence de maladie, persistance d'une activité et de centres d'intérêts), il ne semble pas que le rythme veille-sommeil se modifie au-delà de 65 ans.

Au niveau de l'hospice, H. BECK montre que les grabataires perdent le rythme veille-sommeil des valides et cela d'autant plus nettement qu'ils sont plus âgés et qu'ils présentent une involution intellectuelle.

ETIOLOGIES DE L'INSOMNIE DU MALADE AGÉ

On peut les classer en deux groupes :

1) les causes organiques,

douleurs articulaires, escarres, troubles mictionnels et digestifs, toux nocturne.

2) les causes psychiques,

- les psychoses - insomnie totale des crises de manie, insomnie de la seconde moitié de la nuit dans la mélancolie
- les névroses - avec l'anxiété comme facteur principal.
- l'anoxie cérébrale, liée à une I.C.C.

L'emploi de somnifères le soir et de tranquillisants le jour est souvent nécessaire chez le vieillard admis en hôpital psychiatrique, la prolongation de ces traitements ayant souvent tendance à accroître la passivité du malade.

H. HEIMANN et A. M. SCHMOCKER étudiant le rythme du sommeil chez les démences séniles et les sujets athéroscléreux montrent que le rythme veille-sommeil est généralement perturbé avec tendance à la somnolence durant la journée et agitation la nuit. On trouve chez ces malades une disparition presque totale du stade IV avec passages multiples d'un stade à l'autre, et fréquents réveils intermittents. Ces auteurs insistent sur le rôle néfaste des barbituriques chez les dépressifs, en raison de l'interaction biochimique avec les anti-dépresseurs.

IX - MODIFICATIONS DU DÉBIT SANGUIN CÉRÉBRAL AU COURS DE L'EXISTENCE.

La diminution du nombre des cellules nerveuses au cours du vieillissement est constaté aussi bien chez l'animal que chez l'homme. On lui attribue la plupart des manifestations remarquées au cours du vieillissement.

- diminution de la sensibilité, troubles psychiques, diminution des capacités intellectuelles.

L'origine de cette destruction cellulaire reste mal connue, plusieurs facteurs intervenant, notamment les troubles du métabolisme endocellulaire et surtout l'ischémie cérébrale.

1) Variations du débit sanguin cérébral avec l'âge

Le travail de GERAUD, BES et Coll. montre que chez l'enfant le débit cérébral est élevé (supérieur à $100 \text{ cm}^3/100 \text{ g/Mn}$) à partir de 15 à 20 ans, la valeur du débit avoisine $50 \text{ à } 55 \text{ cm}^3/100 \text{ g/Mn}$.

Les variations sont faibles jusqu'à 50 ou 60 ans.

On observe alors une diminution du débit qui ne paraît pas obligatoire, et varie beaucoup suivant les individus, BERNSTEINER constate que chez les sujets de 70 ans, les chiffres obtenus varient de 21 à $70 \text{ cm}^3/100 \text{ g/Mn}$.

La variation du débit étant liée au facteur pathologique, surtout l'ischémie.

2) Variation de la résistance vasculaire avec l'âge

Elle s'élève chez les sujets âgés. GERAUD et BES trouvent chez les adultes un chiffre de 2,02 et chez les sujets âgés présentant des signes de sclérose artérielle, elle se situe à 3,18.

3) Consommation d'oxygène dans le tissu cérébral

élevée chez l'enfant : $5 \text{ cm}^3/100 \text{ g/Mn}$ (selon KENNEDY, elle se situe vers 3,7 chez l'adulte, tandis que GERAUD et BES la situe à 3,34). La consommation d'oxygène paraît diminuer chez les sujets âgés.

4) Différence artério-veineuse

Chez le sujet normal, la différence artério-veineuse en oxygène est de 6 à 7 volume % ; elle présente des modifications suivant l'état de sclérose des vaisseaux cérébraux.

GERAUD et BES ont constaté chez les vasculaires cérébraux, un premier stade, où cette différence artério-veineuse s'accroît, tandis que le débit cérébral diminue, et une deuxième phase, où la diminution du débit s'accroît, alors que la différence artério-veineuse en oxygène ne peut plus augmenter ; elle peut même diminuer à ce stade, il en résulte alors une réduction importante de la consommation d'oxygène par le tissu cérébral.

5) Rôle du gaz carbonique

Si, chez l'individu normal l'inhalation d'air contenant 5 à 7 % de CO_2 entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral qui peut atteindre 100 %, chez le sujet âgé athéroscléreux, la réponse au CO_2 est diminuée. Ce fait étant interprété comme un témoin de l'existence d'une vaso-dilatation déjà existante et ayant atteint un degré maximal.

GERAUD et BES ont étudié les effets d'une épreuve d'hyperpnée sur la différence artério-veineuse en oxygène. Normalement, l'hyperpnée entraîne une hypercapnie, une réduction du débit sanguin cérébral ; à celle-ci, répond chez le sujet normal, une augmentation de la différence artério-veineuse en O_2 . Chez le sujet scléreux cérébral, on n'observe pas de modification de la différence artério-veineuse en O_2 sous hypercapnie.

6) Corrélation avec l'état anatomique

Les différentes mesures ont permis à GERAUD et BES, de classer leurs malades en trois groupes, suivant l'importance de l'athérosclérose.

Ceux qui présentent un déficit intellectuel important, ont habituellement un débit sanguin cérébral inférieur à 30 $\text{cm}^3/100 \text{ g/Mn}$ et la consommation de CO_2 de leur tissu cérébral est de 1,47 $\text{cm}^3/100 \text{ g/Mn}$.

On observe toutefois certains sujets aux fonctions psychiques normales avec un débit sanguin cérébral bas et une consommation en O_2 du tissu cérébral également basse.

7) Corrélation avec les données psychométriques

Un affaiblissement intellectuel important correspond presque toujours à un taux bas de consommation d' O_2 par le tissu cérébral. GERAUD et BES constatent un effondrement de la différence artério-veineuse en O_2 dans le groupe de malades les plus gravement atteints avec également pour ces malades, des chiffres de débit sanguin cérébral les plus bas.

Il est difficile, devant une consommation basse en O_2 , de faire la part de l'état vasculaire et du nombre de cellules cérébrales encore actives.

TROUBLES DE LA MICROCIRCULATION CÉRÉBRALE

H. SCHNEIDER attire l'attention sur des troubles supplémentaires de la microcirculation, provoqués par des agrégats de thrombocytes, avec mise hors de service des capillaires, qui sont la conséquence d'une hypoxdose, mais peuvent être aussi provoqués par une diminution de la pression sanguine en cas de sclérose cérébrale. De plus, l'apport d'acides gras saturés, plusieurs heures après de grands repas gras, mais cependant, uniquement lorsqu'il existe en même temps une diminution de la vitesse du courant sanguin cérébral, ainsi que cela se trouve par exemple dans les vaisseaux scléreux rétrécis, provoque des agrégats érythrocytaires et ainsi des troubles de la microcirculation.

X - PSYCHOTROPES ET CATÉCHOLAMINES

Il apparaît de plus en plus que beaucoup de médicaments psychotropes produisent leurs effets bénéfiques par une action sur les neuro-transmetteurs, c'est-à-dire sur les substances chimiques impliquées au niveau des synapses dans la transmission de l'influx nerveux. Dans la genèse de l'influx nerveux, un point est mal connu, c'est le rôle énergétique joué par la désintégration moléculaire des amines biogènes au cours de leur catabolisme.

A. COMBRE, soulignant le rôle de la noradrénaline sur la formation réticulaire, signale que l'injection intraveineuse de noradrénaline permet d'observer une désynchronisation de l'électroencéphalogramme, ce qui démontre le rôle de la transmission noradrénergique au niveau de la formation réticulée.

Contrairement aux opinions émises, il y aurait donc passage de la noradrénaline au niveau de la barrière hémato-encéphalique, pour observer de tels résultats.

Marianne FRANKENHAEUSER (Brain Research 1971) rapporte que l'injection intraveineuse ou intraventriculaire d'adrénaline entraîne une stimulation du comportement et de l'électroencéphalogramme.

La perfusion d'adrénaline et de noradrénaline à petites doses, crée chez le sujet une situation comparable au stress, le sujet se sentant excité, anxieux, tendu. L'injection de noradrénaline seule semblant entraîner des réactions moins intenses que l'adrénaline seule.

Les perfusions de petites doses de catécholamines entraînant toujours un effet bénéfique sur les tests mentaux de performance. L'étude comparative sur une population d'enfants entre le quotient intellectuel et l'excrétion de catécholamines montre une plus grande excrétion d'adrénaline chez les enfants au quotient intellectuel plus élevé.

De nombreux arguments militent en faveur d'une médiation noradrénergique responsable de l'état de veille. Les travaux de M. JOUVET, effectués sur le chat encéphale isolé, montrent que l'injection intraveineuse de noradrénaline agit comme neuro-transmetteur de l'état de veille. Par investigations polygraphiques, on peut différencier les hypo-éveils dûs à un déficit noradrénergique des hypersomnies dûes à un excès de fonctionnement de la voie sérotoninergique. La plupart des insomnies semblent secondaires à une hyperstimulation du système noradrénergique.

L'amphétamine exerce une action complexe sur les neurones centraux et périphériques à catécholamine, qui se manifeste par la libération de noradrénaline, ce qui expliquerait aussi la dépression induite par cette drogue.

De même, les toxicomanies à l'amphétamine provoquent des psychoses paranoïdes dûes à l'accumulation d'un métabolite dans le cerveau. Ce corps formé s'accumule dans les granules de stockage, s'y substitue à la noradrénaline et agit comme un faux médiateur au niveau des centres. C'est cette déviation du métabolite qui pourrait expliquer les troubles mentaux lors de ces toxicomanies.

Du fait de la théorie mono-aminergique des psychoses, on comprend mieux le rôle des psychotropes qui vont, soit s'opposer, soit augmenter l'action de la noradrénaline.

a) **La Réserpine**

Ce produit entraîne en 8 à 12 heures, une disparition presque complète de la noradrénaline au niveau de la formation réticulée, ce qui explique la sédation, l'action sédative de la réserpine est donc liée à sa capacité de vider les réserves d'amines des différentes terminaisons mono-aminergiques du cerveau.

b) **Les neuroleptiques**

du groupe phénothiazines ou butyrophénones, agissent par action adrénolytique alpha, en empêchant la noradrénaline de se fixer sur les récepteurs ; il s'agit donc d'un blocage des récepteurs noradrénergiques, ou dopaminergiques.

c) **Les I.M.A.O.**

empêchant la désamination intra-cytoplasmique de la noradrénaline et de la 5-Hydroxy-Tryptamine entraînent une augmentation du taux d'amines au niveau de l'encéphale, l'action anti-dépressive étant obtenue par maintien du taux de ces amines au niveau du cerveau.

d) **Les anti-dépresseurs tricycliques**

agissant par effet adrénolytique alpha à fortes doses, ils potentialisent l'action de la noradrénaline à faible dose. Ils inhibent le récaptae de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses des neurones noradrénergiques, accroissant ainsi la concentration en médiateur au niveau des récepteurs.

XI - PROSTAGLANDINES ET NEUROTRANSMISSION ADRÉNERGIQUE

Les prostaglandines PGE₁ et PGE₂ exercent au niveau du myocarde un effet inhibiteur sur la transmission par inhibition présynaptique de la libération de noradrénaline. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation de la libération de noradrénaline à la suite d'une stimulation sympathique.

Il apparaît que c'est essentiellement l'hypoxie qui est responsable de l'accroissement de la biosynthèse et de la libération des prostaglandines par l'ischémie.

Il s'agit sûrement d'un processus qui apparaît généralement dans tous les tissus soumis à l'ischémie.

Il semble que les prostaglandines endogènes produites en quantité importantes pendant l'hypoxie, limitent la libération du neuro-transmetteur sympathique et ajustent la vaso-constriction à un degré supportable pour le tissu.

PROSTAGLANDINES ET NORADRÉNALINE

L'étude de G. SIGGINS, B. HOFFER et F. BLOOM révèle que les prostaglandines PG1 et PG2, antagonisent de façon nette, la réponse des cellules de Purkinje à la noradrénaline, une diminution constante et reproductible de 40 % ou plus des réponses à la noradrénaline, est décelée dans plus des deux tiers des cellules de Purkinje.

L'antagonisme des prostaglandines E sur la réponse à la noradrénaline a été observé de deux façons :

1/ par réduction ou suppression des réponses de l'amine par l'administration antérieure ou concurrente de prostaglandine.

2/ par inversion de la réponse maximale de la noradrénaline, lorsque la prostaglandine est administrée après l'amine. L'interaction prostaglandine E et noradrénaline se situe à un niveau post-synaptique.

L'antagonisme prostaglandine E et noradrénaline paraît spécifique des cellules de Purkinje du cervelet.

La localisation de la prostaglandine 15 déshydrogénase, principale enzyme de la dégradation fournit indirectement des précisions sur les régions où les prostaglandines ont une importance fonctionnelle. L'étude chez le rat révèle que l'activité enzymatique est très importante au niveau du cortex cérébelleux. Des traces d'activité enzymatique sont trouvées au niveau du cortex cérébral, notamment au niveau du noyau caudé et de l'hippocampe.

L'activation de l'adénylcyclase des cellules de Purkinje par la noradrénaline libérée au niveau des synapses, conduit à l'élaboration locale de prostaglandines qui mettraient fin à l'action prolongée de la noradrénaline sur les propriétés de la membrane cellulaire.

XII - VITAMINE E ET TROUBLES PSYCHIQUES

L' α -tocophérol, dont le rôle sur la fertilité est bien connu, présente des propriétés utiles en psychiatrie comme facteur antiathérosclérose par protection vasculaire contre les dépôts lipidiques.

Les travaux de E. POGGI, D. SFORZINI, L. TOSARELLI, révèlent les propriétés intéressantes de l'association de l' α -tocophérol et acide nicotinique (Renascin).

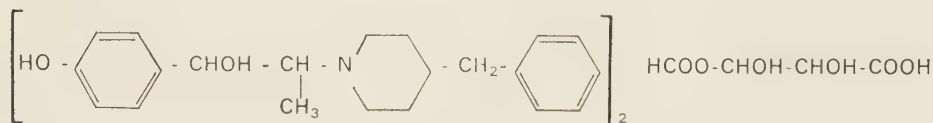
L'étude comparative sur deux groupes de 24 malades présentant des signes I.C.C. (délires, démences séniles, etc.) de l'action des dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle et de l'association α -tocophérol acide nicotinique, montre la supériorité nette de ce type d'association en particulier sur la mémoire, la reprise du contact, l'activité des malades, la thymie avec diminution de l'instabilité affective.

Les faits et considérations rassemblés dans ce préambule révèlent l'importante participation des troubles circulatoires cérébraux en pathologie psychiatrique.

Ces données constituent la justification de notre tentative de traitement d'affections psychiatriques d'étiologies diverses, quelle que soit l'importance de la participation vasculaire.

LE PRODUIT ÉTUDIÉ

Le VADILEX* (tartrate d'Ifenprodil) est un anti-ischémique cérébral, dérivé pipéridiné correspondant à la formule :



Cette substance s'est révélée douée de propriétés vaso-régulatrices puissantes. Injectée par voie intra-veineuse chez le chien à la dose de 1 mg/kg, elle augmente de 30 % le flux sanguin cérébral.

Son action anti-ischémique résultant d'une inhibition partielle de la sensibilité des récepteurs α -adrénergiques, s'explique par une similitude partielle existant entre la structure de sa formule et celle de l'adrénaline. Elle s'exerce d'une manière particulièrement nette sur le flux sanguin cérébral, en raison même de la richesse en α -récepteurs, du réseau vasculaire encéphalique. On n'observe donc pas avec VADILEX, le phénomène de « Vol intracrânien », attribué aux vasodilatateurs, dont l'action globale et aveugle, excluant toute sélectivité, détourne le flux sanguin au profit des zones saines, aggravant ainsi l'anoxie des zones ischémisées.

VADILEX a déjà été utilisé avec succès dans différents domaines : Gériatrie, Ophtalmologie, Oto-Rhino-Laryngologie dans le traitement des affections otologiques à composante vasculaire.

INTÉRÊT D'UN ANTI-ISCHEMIQUE EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

A l'heure actuelle, l'insuffisance des structures gériatriques en France, entraîne une proportion importante de malades âgés dans les hôpitaux psychiatriques de secteur. Nombre de ces malades présentent, hormis leurs troubles mentaux, des signes d'athérosclérose décelables par l'examen clinique : H.T.A., examen neurologique et les examens paracliniques : hyperlipémie, fond d'œil avec signes de sclérose vasculaire, électroencéphalogramme avec souffrance vasculaire diffuse, électrocardiogramme avec athérome coronarien. Chez ces malades, la notion d'insuffisance circulatoire cérébrale, bien que difficile à affirmer, est souvent probable.

Ces malades mentaux sont pratiquement toujours traités par neuroleptiques, ce qui accentue parfois leur hypotension orthostatique et par là

* Laboratoires ROBERT et CARRIÈRE.

même, le déficit circulatoire cérébral dont ils souffrent déjà. Les correcteurs utilisés (néosynéphrine, chlorydrate d'éptaminol, dihydroergotamine) laissent persister une chute posturale de l'irrigation encéphalique aussi importante que celle observée sous placebo, c'est ce qui ressort des travaux de F. BOISMARE, D. DERREY, H. AUDISIO, J. BROCHERIOU.

Toutefois, ces trois correcteurs augmentent suffisamment l'irrigation encéphalique en décubitus pour que malgré la chute de celle-ci, lors du passage en position assise, les valeurs trouvées restent encore supérieures aux chiffres mesurés en décubitus lors de l'administration du placebo.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

(1) Age des malades.

L'expérimentation porte sur un total de 48 malades, dont l'âge s'échelonne de 27 à 85 ans. 37 de ces malades étant âgés de plus de 60 ans.

Sexe.

41 femmes et 7 hommes (prédominance féminine, liée à la mixité récente dans le cadre des services de l'Hôpital de Maison Blanche.

Age des malades	Nombre de cas
moins de 50 ans	4
de 50 à 60 ans	7
de 60 à 70 ans	19
de 70 à 80 ans	15
plus de 80 ans	3

(2) Posologie.

Posologie uniforme à raison de 6 comprimés par jour, en 3 prises de 2. Chez certains malades à l'état général précaire ou présentant des signes d'hypotension, la posologie inaugurale a été de 3 comprimés durant 2 semaines environ puis 6 comprimés les semaines suivantes.

(3) Durée du traitement.

La durée du traitement varie de 30 jours à 110 jours. 41 malades ont eu une durée de traitement supérieure à 60 jours. 14 malades ont eu une durée de traitement supérieure à 3 mois.

(4) Tolérance.

La tolérance a été excellente chez la majorité des malades. On note deux cas où l'ingestion du produit était suivie, deux ou trois heures après,

de bouffées vasodilatatrices avec rougeur du visage, cédant spontanément environ 1/2 heure après (flush syndrom).

Chez une malade présentant un délire persécutif, le produit a provoqué environ 5 à 6 jours après le début du traitement une accentuation des éléments persécutifs nécessitant l'interruption de l'expérimentation.

Au niveau des chiffres tensionnels, on ne note pas de modifications appréciables, la pression artérielle prise de façon tri-hebdomadaire durant les deux premières semaines de traitement ne révèle pas de différence significative.

(5) **Méthode d'observation.**

Chaque malade a fait l'objet d'une fiche pré-établie, suivant deux modèles :

1/ un modèle utilisé chez 37 malades comportant des données d'examen neurologique d'une part et des données de l'entretien psychiatrique d'autre part.

2/ le second modèle, utilisé chez 11 malades comporte les tests d'appréciation du comportement d'après l'échelle de G. HONIGFELD et C. J. KLETT, ce modèle comportant 30 questions.

Les examens ont eu lieu avant le traitement puis tous les 15 jours durant 45 jours, ensuite tous les mois pour le traitement de longue durée.

(6) **Examens paracliniques.**

Au nombre de deux : le fond d'œil à la recherche d'athérosclérose et l'électro-encéphalogramme chez certains malades.

L'entretien avec les malades a lieu en présence de l'équipe soignante, il s'efforce d'être neutre, de façon à inhiber toute notion de psychothérapie. Il est tenu compte des observations des diverses équipes soignantes concernant les réactions des malades.

(7) **Les indications.**

Démence sénile :	13
Syndrôme dépressif isolé :	5
Schizophrénie :	9
Epilepsie + démence :	1
Délire chronique :	4
Mélancolie :	1
Névrose hystérique :	1
P.H.C. :	6
Hypomaniaque :	1
Paraphrénie :	2
Psyc. Maniaco dépressive :	3
Syndrôme de Korsakoff :	1
Arriération mentale :	1

Les malades étudiés étant en milieu psychiatrique depuis une durée variant de 1 mois à 53 ans.

24 des malades étaient hospitalisés depuis plus de trois ans.

36 des malades avaient un traitement neuroleptique classique.

12 des malades n'avaient pas de neuroleptiques.

Le traitement neuroleptique des malades n'a pas été modifié dans les semaines précédant l'expérimentation ni durant l'expérimentation de façon à imputer au VADILEX seul, toute modification éventuelle du comportement de ces malades.

Certains malades avaient déjà un traitement à visée circulatoire cérébrale, ce traitement avait été arrêté avant l'expérimentation.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

Sur les 37 malades soumis au premier modèle de fiche, les résultats d'ensemble sont comptés en 4 choix :

EXCELLENTS - BONS - MOYENS - NULS.

On note :

Excellents	5 cas	n° 1-4-7-10-31.
Bons	16 cas	n° 2-6-9-14-15-16-17-21-22-24-25-26-27-29-39-43.
Moyens	14 cas	n° 3-5-8-11-12-13-18-20-23-28-34-38-41-42.
Nuls	2 cas	n° 19-37.

d'après le modèle de G. HONIGFELD et C. J. KLETT portant sur 11 malades, on note :

Très améliorés	1 cas	n° 44.
Modérément améliorés	6 cas	n° 30-33-36-40-45-48.
Très peu améliorés	2 cas	n° 32-35.
Aucun changement	2 cas	n° 46-47.

Au total on note :

28 malades présentant une amélioration.
 14 malades ayant un résultat moyen.
 6 malades dont les résultats sont nuls.
 Soit 58 % de résultats satisfaisants.
 L'action du produit a été sensible dans 91 % des cas.

QUELQUES OBSERVATIONS

OBS. n° 1. — Madame Tr..., 71 ans, hospitalisée depuis juillet 1971, présente un tableau de démence sénile avec indifférence affective, apragmatisme. Cette malade parle peu et répond brièvement aux questions qui lui sont posées, **elle dort toute la matinée.**

Traitement : Tranxène 10 n° 2 depuis plusieurs mois.

Après prise de 6 comprimés par jour de VADILEX, on note au bout de quelques semaines une amélioration spectaculaire du contact, la malade se déplaçant seule et venant seule aborder les infirmières pour leur poser des questions. Il existe une dynamisation nette qui se manifeste entre autre, par **une régression quasi-totale du sommeil diurne.**

OBS. n° 4. — Madame YM..., 73 ans, hospitalisée en milieu psychiatrique depuis 53 ans, présente un tableau de schizophrénie avec apragmatisme, hermétisme total à la vie du pavillon.

Traitement : Trilifan 16, Nozinan, Sédalande.

Après prise de VADILEX, on note une reprise d'activité avec **dynamisation diurne sans incidence sur le sommeil nocturne.** Alors que cette malade ne parlait jamais aux infirmières auparavant et restait toute la journée quasi somnolente, on la voit plusieurs fois de suite venir seule au bureau des infirmières pour demander la clé des sanitaires le matin vers 7 h. Elle marche la journée dans le pavillon, ce qu'elle ne faisait jamais auparavant. La constatation de tels faits est frappante pour le personnel soignant qui connaît cette malade depuis de longues années et la trouve véritablement métamorphosée.

OBS. n° 7. — Monsieur MO..., âgé de 38 ans, présente une schizophrénie avec inhibition psycho-motrice.

Traitement : Terfluzine, Laroxyl, Librium.

Au bout d'un mois de traitement par VADILEX, on note une amélioration considérable au niveau du contact **avec dynamisation.** Ce malade qui ne sortait de l'hôpital que pour des permissions de quelques heures, décide soudain de partir deux jours à Paris, en couchant à l'hôtel. C'est probablement une étape importante au niveau d'une resocialisation progressive de ce malade dans le cadre d'une institution du type : Hôpital de jour.

CONCLUSIONS

Hormis les rares cas de troubles psychiques où une sténose vasculaire localisée est accessible à la chirurgie, la majorité des troubles psychiques vasculaires semble liée à une athéromatose diffuse où les catécholamines exercent de façon continue une véritable « strangulation chimique », réalisant ainsi une ischémie elle-même génératrice d'un excès de production de catécholamines. Il s'agit là d'un cercle vicieux qu'un produit α -bloquant peut casser.

Dans cette expérimentation, on note les effets efficaces du produit au niveau du gâtisme, des troubles de l'équilibre, des céphalées, ces faits étaient déjà connus par les expérimentations antérieures.

L'amélioration des troubles psychiques est notable dans la plupart des syndrômes psychiatriques, ce sont les schizophrénies et les démences séniles qui présentent les meilleurs résultats avec des améliorations parfois considérables au niveau de l'éveil, du contact, du pragmatisme retrouvé.

Il existe également dans certains cas, une amélioration thymique.

Chez certains malades présentant des résultats satisfaisants, il a été possible de réduire les doses de neuroleptiques.

Chez les psychotiques avec athéromatose cérébrale, les traitements neuroleptiques ont pour effet secondaire d'entraîner une hypotension orthostatique avec ses répercussions au niveau de la circulation cérébrale, cet effet est atténué par les correcteurs tensionnels classiques. Il semble qu'un produit α -freinateur peut constituer un correcteur vasculaire au traitement neuroleptique, permettant parfois d'en diminuer la posologie, donc les effets secondaires néfastes.

Chez un malade mental, l'efficacité ou non de VADILEX va permettre de faire une distinction diagnostique au niveau de l'étiologie vasculaire, l'ischémie cérébrale majorant les signes psychiques déjà connus.

Il semble qu'il existe une réceptivité ou non du malade vasculaire cérébral vis-à-vis de tel ou tel autre produit à visée cérébrale, comme cela se constate chez les artéritiques avec les vaso-dilatateurs périphériques. En l'absence de résultat avec VADILEX, il est logique d'essayer un autre produit, en cas d'échec, l'étiologie vasculaire n'est pas à prendre en compte.

OBS	Durée du traitement en jours	OBS	Durée du traitement en jours
1	110	25	82
2	110	26	79
3	110	27	75
4	110	28	49
5	100	29	53
6	34	30	68
7	110	31	72
8	110	32	69
9	108	33	68
10	108	34	70
11	30	35	69
12	90	36	69
13	90	37	70
14	90	38	69
15	90	39	69
16	90	40	67
17	30	41	72
18	84	42	67
19	48	43	70
20	48	44	72
21	80	45	83
22	80	46	83
23	82	47	67
24	82	48	67

L'ensemble des 48 cas totalise ainsi 3 703 jours de traitement, soit une moyenne de 77 jours.

ANALYSE DES RÉSULTATS EXCELLENTS

<i>Excellent</i>	1	4	7	10	31	44
<i>Age</i>	71	73	38	67	70	67
<i>Diagnostic</i>	Démence sénile	Schizo.	Schizo.	Mélancolie	Psychose mania. dépressive	Démence sénile
<i>Thymie</i>	++	+++	++	++	++	+
<i>Vertiges Céphalées</i>	+	+		++ Disparit. céphalées		++
<i>Activité Comportem.</i>	Dynamisation sommeil diurne	Dynamisat. +++	Dynamis. +++	++	+++ Dispar. gâtisme	++
<i>Mémoire</i>	++	+		+		+
<i>Contact</i>	+++	+++	+++	++	+	+
<i>Orientation</i>	++ temporelle	—		+		+
<i>Association</i>	Tranxène	Trifilan 16 Sedalane Nozinan	Lároxyl Terfluzine Librium	Théralène Orap 4 Dogmatil	Nozinan Halopéridol Terfluzine Tofranil	Nozinan Halopéridol
<i>Durée en jours</i>	110	110	110	108	72	72

ANALYSE DES RÉSULTATS SATISFAISANTS

	2	6	9	14	15	16	17
<i>Age</i>	85	68	56	71	75	63	68
<i>Diagnostic</i>	Démence sénile	Hypomanie	Délire chronique	Délire chronique	Névrose hystérique	P.H.C.	P.M.D. phase sthénique
<i>Thymie</i>	+		++	+	+		
<i>Vertiges Céphalées</i>		++			+	++ disparit. vertiges	
<i>Activité Comportem.</i>	+	+	++ pragmat.	+	+	++	améliorat. état maniaq.
<i>Mémoire</i>	+	+	o	++	o		
<i>Contact</i>	++	+	+			++	
<i>Orientation</i>	+	++					
<i>Association</i>	Seresta Théralène Mogadon	Halopéridol Nozinan	Moditen retard	Halopéridol Largactil	Largactil Halopéridol Orap 1	Halopéridol Théralène	Halopéridol Largactil
<i>Durée en jours</i>	110	34	108	90	90	90	30

ANALYSE DES RÉSULTATS SATISFAISANTS

Bon	21	22	24	25	26	27	29
Age	62	60	74	74	79	70	67
Diagnostic	Paraphrénie	P.H.C.	démence sénile	démence sénile	démence sénile	démence sénile	P.M.D.
Thymie				+		+	+
Vertiges Céphalées	++ disparit. vestiges	o				+ améliorat. céphalées	
Activité Comportem.		++		++	+	+	
Mémoire			+				o
Contact	++	+	+		++		++
Orientation	+	++					
Association	Halopéridol Nozinan Diamcron	Halopéridol Nozinan	o	Tranxène	o	Dogmatil Seresta	Surmontil Nozinan Irrigor
Durée en jours	80	80	82	82	79	75	53

ANALYSE DES RÉSULTATS SATISFAISANTS

Bon	30	33	36	39	40	43	45	48
Age	59	74	61	68	67	53	55	70
Diagnostic	Korsakoff	Schizop.	Schizop.	Démenc. Sénile	Paraphrén.	Schizop.	Synd. Dépre.	Démenc. Sénile
Thymie			o			++		
Vertiges Céphalées			+	o	+			
Activité Comportem.	++	++ dispar. gâtisme	++ pragmant.	+		+	++ Pragmat.	++
Mémoire	o			o		o		
Contact	+			++	+		+	+
Orientation			+	o	+	+ temporel.		
Association	Equanil B.1-B.6 B.12	Largatrex	Tercian Halopéridol Nozinan	Melleril	Halopéridol Nozinan	Melleril Nozinan	Tofranil Nozinan	o
Durée en jours	68	68	69	69	67	70	83	67

RÉSULTATS SELON LE DIAGNOSTIC

	Nombre de cas	RESULTATS		
		BON	MOYEN	NUL
<i>Démence sénile</i>	9	9	3	1
<i>Schizophrénie</i>	13	5	3	1
<i>Psychose hallucinatoire chronique</i>	6	2	3	1
<i>Syndrome dépressif isolé</i>	5	1	2	2
<i>Psychose mania- dépressive</i>	3	3		
<i>Paraphrénie</i>	2	2		
<i>Epilepsie+démence</i>	1		1	
<i>Délires chroniques</i>	4	2	2	
<i>Mélancolie</i>	1	1		
<i>Hypomanie</i>	1	1		
<i>Névrose hystérique</i>	1	1		
<i>Syndrome de Korsakoff</i>	1	1		
<i>Arriération mentale</i>	1			1
<i>Total</i>	48	28	14	6

CONCLUSIONS

Les troubles circulatoires cérébraux et la pathologie psychiatrique sont souvent liés.

A côté de l'insuffisance circulatoire cérébrale, d'autres troubles : anévrisme, hypoxie d'altitude, anémie, entraînent des troubles psychiques.

L'insuffisance circulatoire cérébrale joue un rôle important dans le rythme veille-sommeil des personnes âgées.

En milieu psychiatrique, à côté des démences artériopathiques et des démences focales ischémiques rares, l'insuffisance circulatoire cérébrale intervient comme facteur associé et, majorant dans les tableaux cliniques des malades hospitalisés.

A cet effet, l'utilisation d'un alpha-freinateur sur une population de 48 malades mentaux conjointement au traitement neuroleptique classique, apporte des résultats notables.

Parmi les facteurs intervenant sur la circulation cérébrale, les prostaglandines jouent un rôle protecteur en limitant l'action vasoconstrictive de la noradrénaline.

La vitamine E intervenant comme facteur anti-athérosclérose, semble donner des résultats satisfaisants en milieu psychiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. - **ALABOSSE J.-M.** « Etude Clinique de VADILEX » (à paraître).
2. - **A. AUTRET** « Le sommeil : acquisitions physiologiques récentes et perspectives cliniques et pharmacologiques ». *Revue du Praticien* 1974, 24,51 p. 4401-4411.
3. - **AVANZINO GL, PB BRADLEY** « Action of prostaglandins E₁, E₂ and F₂ α on brain stem neurons » *Brit J. Pharmacol*, 1966, 27-157.
4. - **W. BAUST** « Traitement des troubles du sommeil ». *Med. Welt*. 1973, 24,960-973.
5. - **H. BECK** « Troubles du sommeil chez les personnes âgées » *G.M. de France*, Tome 75, n° 16, p. 3443-3448.
6. - **F. BOISMARE** « Etude rhéographique de VADILEX sur la circulation sanguine cérébrale » (à paraître).
7. - **F. BOISMARE, AUDISIO M.** « Hypotension posturale provoquée par les neuroleptiques : contrôle rhéographique ». *Thérapie*, 1972, 27 - 627-633.
8. - **F. BOISMARE, D. DERREY, M. AUDISIO, J. BROCHERIOU** « Hypotension posturale provoquée par les neuroleptiques : étude rhéographique de l'effet de correcteurs (néosynéphrine, dihydroergotamine et chlorydrate d'heptaminol) ». *Thérapie*, 1974 - 435-446.
9. - **J. BOUDOURESQUES, A. GOSSET, J. LEONETTI** « A propos de 20 cas d'insuffisance vasculaire cérébrale traités par VADILEX » (à paraître).
10. - **Ph. BRET, J. LECUIRE, J.-P. DECHAUME, R. DERUTY, G. BERGER, H. YASUI** « L'ischémie cérébrale expérimentale chez le chien - Moyens de protection ». *Lyon Chir.* 1972, 68,6, 418-425.
11. - **H. CAIRNS** « Disturbance of consciousness with lésions of the brain stem and diencephale ». *Brain*, 1952, 75,2 p. 109-146.
12. - **P. CASANOVA, H. GALLAIS, N. CODINACH** « Etude clinique d'un nouvel anti-ischémique cérébral ». *Psychol. med.* 1973, tome 5 ; n° 1, pp. 173-178.
13. - **B. CHATIN** « Traitement médical des affections vasculaires cérébrales du sujet âgé ». *Thérap. Nov.* 1969, pp. 985-987.
14. - **G. CHAZOT, A. CHALUMEAU, G. AIMARD, R. MORNEX, A. GARDE, B. SCHOTT, PEGIRAUD** « Facteur de libération de l'hormone thyroïdienne et états dépressifs des acrogonines au T.R.H. » *Lyon Med.* 1974, 231-9, 831-836.
15. - **COCEANI F. and L.S. WOLFE** « Prostaglandins in brains and the release of prostaglandin-like compound from cat cerebellar cortex ». *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 1965, 43,445.
16. - **A. COMBRE** « Place des catécholamines parmi les médiateurs du système nerveux central ». Conférence IV^e journées méd. et pharmaceut. Clermont-Ferrand, sept. 1973. *Revue de Médecine Clermont-Ferrand*, n° 4, 1974, juillet-août pp. 275-284.
17. - **A. COPPEN** « Defects of monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndroms ». *Psychiatrie-neurologie, neurochirurgie*, 72,173, 1969.
18. - **L. COSTA, U. ITO** « 5-hydroxy-tryptamine accumulation in cerebro-vascular injury ». *Nature*, vol. 248, n° 544 pp. 135-136 March 8, 1974.
19. - **J.P. DECHAUME, J. LECUIRE, CL. FOURCADE, P. BERGER** « Confrontation thérapeutique et pharmacologique dans l'ischémie cérébrale à propos de 150 cas d'étiologies diverses ». *Sem. Hop. Paris (Thérap. sept.-oct.* 1974, 50, 7-8, pp. 473-476.
20. - **W.J. DEKONNINCK, M. COLLARS, P. COLLARD, D. LEVY** « Le facteur vasculaire chez le sujet âgé ». *Centre de Gériatrie, traumatologie et réadaptation (C.G.T.R.* 6110 Montignies le Tilleul.
Directeur Médical : J. van ILHERSWYNGHELIS.

21. - **F. DELORME** « Monoamines et sommeils ». Thèse Lyon 1966.
22. - **J. DRY** « Un abord physiologique du vieillissement du système nerveux : les modifications du débit sanguin cérébral ». Gazette Méd. de France, Tome 75, n° 16, pp. 3335-3339.
23. - **J. DRY** « Les encéphalopathie ischémiques des sujets âgés ». Extrait de la collection « Progrès de la Médecine », Ed. Flammarion.
24. - **H. DUCLOS** « Les vaso-dilatateurs cérébraux » Revue du Praticien, tome XXIII, n° 16, p. 1465-1468.
25. - **Tom DUNN, Tom ARIE** « Mental disturbance in the III old persons » British méd. Journ. 17 nov. 73, pp. 413-416.
26. - **P. DUPPA, E.W. HORTON, and A. Mc PHERSON** « The effects of prostaglandins E1, E2 and F2 α on monosynaptic reflexs ». J. Physiol. 1968, 196, 151.
27. - **M.L. DYKEN, R.L. CAMPBELL and R. FRAYSER** « Cerebral blood flow, oxygen utilisation and vascular reactivity. Internal carotid artery complete occlusion versers in complete occlusion with infarction » Neurol. Minneap. 20, 1127-1132 ; 1970.
28. - **J.P. ESCANDE** « Catécholamines et récepteurs adrénergiques » La Nouvelle Presse Médicale, 16 mars 1974, 3, n° 11, p. 681, 689.
29. - **J.H. EVANS** « Transcient less of memory, and organic mental syndrom ». Brain, 89, 539, 548.
30. - **FIESCHI C.** « Regional cerebral blood flow in patients with brain infarcts. A study with Kr Clearance Technic ». Arch. Neurol, 15, 653, 1966.
31. - **J.J. FORRAIN** « Aspects ultra-structuraux de l'ischémie cérébrale ». Journées Int. Circul. Céréb. Toulouse. Revue Méd. Toulouse, suppl. juin 1973, 81-88.
32. - **M. FRANKENHAEUSER** « Behaviour and circulating catecholamines » Brain Research, 31 (1971) 241-262.
33. - **M. FRANKENHAEUSER** « Catecholamine excretion as related to cognotive and emotionnal reaction pattern ». Psychosom. Med. 30, 1968, pp. 109-120.
34. - **M. FRANKENHAEUSER** « Effects of intraveinuous infusions and adrenaline and nora-drenaline on certain psychological and physiological functions ». Acta Psychol. 51 (1961) 175-186.
35. - **J.D. FRENCH** « Brain lesions associated with prolonged inconsciouness » Arch. Neuro, Psych. 1952, 68, 12, 727-740.
36. - **J. GERAUD, A. BESS et Coll.** « Exploration du débit sanguin cérébral par la méthode au Krypton 85 » La Presse Médicale 1965, 73, n° 25, pp. 1577-1582.
37. - **J. JAMES, M.D. GILBERT, and D. FRANCK-BENSON** « Transcient global amnesia : report of two cases with definitives etiologies ». The journ. of nervous and ment. Disease Vol. 154 n° 6, p. 461-464.
38. - **A. GORCEIX** « Un nouveau traitement des suites d'accidents vasculaires cérébraux par un anti-ischémique cérébral de synthèse ». La Vie Médicale, Nov. 1972/3/p. 4621-4623.
39. - **B. GRAD** « Adrenal Cortical function in the psychoses of later life » Laval Med. Vol. 37, fév. 1966, pp. 126-134.
40. - **A. GRENETTE, J. GOUJON, F. MASSAUX** « Apport de Vadilex, anti-ischémique cérébral en milieu neuro-psychiatrique » Hôpital Informat. Thérap. Oct./Nov. 72, tome 3, n° 5.
41. - **LARS GUSTAFSON** « Sambandet mellan psykiatriska symptom och regionalt cerebralt blodflöde vid presenil demens ». Läkartidningen-Volym 71-NR 13, 1974, p. 1287-1288.
42. - **V.C. HACHINSKY, N.A. LASSEN, J. MARSHALL.** « Multi-infarct dementia : a cause of mental deterioration in the Elderly ». The Lancet, July 27, 1974.
43. - **HARIE, HUENTZ, RAMOS et G. FOURCAUD** « Vadilex en gériatrie ». Revue de Gériatologie, sept. 72, pp. 65-67.

44. - **J.H. HASLEY** « Cerebral infarction with transient global dementia » 1967, *Ala. J. Med. Sci.* 4, pp. 436-438.
45. - **K.W.G. HEATHFIELD, P.B. CROFT and M. SWASH** « The syndrome on transient global amnesia ». *Brain* 1973, 96, pp. 729-736.
46. - **H.H. HECHT** « Certain vascular adjustments and maladjustments at altitudes in : exercise at altitude ». *Exc. Med. Foud.* 1973, 189.
47. - **H. HEIMANN et A.M. SCHMOCKER** « Les troubles du sommeil, leur origine, leur traitement ». *Revue Med. Suisse Romande* 1974, 94, 7, p. 525-532.
48. - **HERBERT F., M.D. MULLER, Ph. BERNARD GRAD** « Clinical psychological electroencephalographic and adrenocortical relationships in Elderly Psychiatric Patients ». *Journal of Gerontology*, 1974, vol. 29, n° 1, pp. 28-38.
49. - **D. HIBBON** « Essai de traitement des vasculopathies de la sénescence par un nouveau vaso-régulateur ». *Médecine Praticienne*, février 1972, n° 4.
50. - **HOEDT-RASMUSSEN K.** « Régional Blood flow in acute apoplexy ». *Arch. Neurol*, 17, 1967, pp. 271-281.
51. - **T. HOKFELT and K. FUXE 1969** « Cerebellar monoamine nerve terminals, a new type of afferent fibers to the cortex cerebelli ». *Exp. Brain Res.* 1969, 9, 63.
52. - **S.W. HOLMES and E.W. HORTON** « Prostaglandins and the central nervous system » *Interscience N.Y.* p. 21, 1968.
53. - **R. HOUDART, J. NICK** « Table Ronde sur l'insuffisance circulatoire cérébrale ». *Cahiers du Collège de Médecine*, 1969, 10 (16) 1299-1312.
54. - **J.A. HUET, B.J. HUET** « Le diagnostic étiologique des dysomnies chez les personnes âgées et leur traitement ». *Revue Française de Gériatrie*, 12, pp. 53-56, 1966.
55. - **M. JOUVET** « The role of monoamine and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle ». *Ergebnisse der Physiologie*, 64-165, 1972.
56. - **MICHEL JOUVET** « Le rêve » *La recherche*, juin 1974, n° 46, pp. 515-527.
57. - **S.S. KETY** « Catecholamine in neuropsychiatric states » *Pharmacol. Rev.* 18, 787, 1966.
58. - **V.A. KRAL, B. GRAD, R.C. PAYNE, J. BERENSON** « The effect of A.C.T.H. on the plasma and urinary corticoids in normal Elderly Persons and in patients with senile psychosis ». *Americ. J. Psychiat*, 123 : 10, Apr. 1967, pp. 1260-1269.
59. - **G.C. LAIRY, M. COR-MORDRET, R. FAURE, S. RIDJANOVIC** « Etude E.E.G. du sommeil du vieillard normal et pathologique » *Revue Neurologique T.* 107, n° 3, 1962, pp. 188-202.
60. - **P.A. LAMBERT, M. BOUCHARDY** « Peut-on influencer les troubles psychiatriques du vieillard en agissant sur la circulation cérébrale ? ». *Semaine thérapeutique* 11^e année, n° 10, 655.
61. - **P. LEFEBVRE et J. RIGAL** « Un nouveau médicament de l'insuffisance circulatoire cérébrale : le VADILEX ». *Médecine interne*, vol. 7 n° 2, février 1972, pp. 173-176.
62. - **M.C. LEWIS, M.H. WEIL** « Hemodynamic spectrum of vasopressor and vasodilator drugs ». *Jama*, 1969, 208, n° 8, 1391-1398.
63. - **J.C. MARCHAND, A. BROUSTET.** « Table Ronde sur « les pertes de connaissance brèves ». *Bordeaux Médical* n° 4, fév. 1972, pp. 401-408.
64. - **G. MEGNA** « Nuove prospettive su alcuni problemi di clinica neuro-psichiatrica alla luce delle recenti acquisizioni sulle catecolamine » *Rass. neuro-psychiat.* 23, 1, 1969.
65. - **G. MEGNA, P. de GIACOMO** « Le attività delle monoamini ossidasi cerebrali nell'uomo : rilievi in relazione ad età, sesso e patologie mentali ». *Acta Neurol.* 1973, 28 pp. 459-465.
66. - **F.P. MERKLEN, J.C. POTIER** « Mécanisme physiopathologique dans l'hypotension orthostatique. La régulation orthostatique ». *Table Ronde de Monte-Carlo*, 1969, p. 17-38. Sandoz Ed.
67. - **J.S. MEYER and STOICA E.** « Cerebral metabolic changes accompanying ischemia of the brain ». *Department of neurology, Baylor College of Medicine, and the Baylor Methodist Center for cerebro-vascular Research Houston.*

68. - **J. NICK, M.H. NICOLLE, P. BAKOUCHE.** « L'épilepsie de l'insuffisance circulatoire chronique ». *Vie Médicale*, 35, Novembre 1969/1 pp. 4325-4328.
69. - **J. NICK, A. des LAURIERS, et Coll.** « Les manifestations psychiques de l'insuffisance circulatoire cérébrale ». *La Vie Médicale* 18 mai 1971, 2 pp. 2205-2236.
70. - **J. NICK, A. des LAURIERS** « Troubles psychiques et circulation cérébrale » *La Vie Médicale*, Déc. 66, pp. 1033-1041.
71. - **J.C. PALUS** « Ischémie artérielle cérébrale chronique » *Le Concours Médical*, 8, 11, 1964, pp. 855-866.
72. - **J.D. PARKES** « Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia ». *Quarterly Journal of Medicine*, new series, XLIII n° 169 pp. 49-61.
73. - **P. PASSOUANT** « Le sommeil : test pharmacologique et test endocrinien » *Concours Médical*, 7-12/1974, 96-43 pp. 6632-6638.
74. - **PHAM-HUU-CHANH** « Prostaglandines et neurotransmission adrenergique » *La Revue de Médecine*, n° 31-32, 23-30 septembre 1974, pp. 2057-2059.
75. - **R. PLUVINAGE** « L'ictus cerebral » *Médecine Interne*, vol. 4 n° 10, oct. 1969, pp. 707-719.
76. - **E. POGGI, D. FORZINI, L. TOSARELLI** « Sull'impiego del niconato di vitamina E nelle cerebropatie da lagorio ». *Ospedale neuro psichiatrico della provincia di Pavia in voghera. Sistema nervoso* vol. XXIII 1971, pp. 126-132.
77. - **J. POITRENAUD** « Les modifications psychologiques liées à l'âge ». *Gazette Médicale de France* 1968, 75, n° 16, 3359-3368.
78. - **C.M. POSER, D.K. ZIEGLER 1960** « Temporary amnesia asa manifestation of cerebro vascular insufficiency » *Trans. Am. Neurol. Ass.* 85, 221-223.
79. - **F. PRATESI, C. CORSI, M. TESI** « Medications vaso-actives sur la circulation cerebrale » *Europa Medica*, 1968, n° 2, 711-727.
80. - **A. PRILL, H. HOPF, H.A. PAUL** « Progrès en psychiatrie et neurologie ». *Med. Klin.* 65,6,229, 1970, pp. 1816-1832.
81. - « Regional cerebral blood flow » *International Symposium. Acta, neurol. Scandi.* 1965, 41, supp. 14.
82. - **H. SCHMITT** « Pharmacologie : médicaments du système nerveux central » *Supplément du Concours Médical*, fév.-mars 1972, n° 7-9-10.
83. - **H.J. SHI, S. EIDUSON** « Multiple froms of monoamine oxydase in developping tissues : the implications for mental disorders » *Plenum Press, New-York-London*, 1971.
84. - **SHIGE-HISA-OKAWARA M.D.** « Warning signs prior to rupture of an intracranial anevrysm » *Neurosug.* vol. 38, may 1973, pp. 575-580.
85. - **G. SIGGINS, B. OFFER et F. BLOOM** « Interactions entre prostaglandines et nora-drénaline dans le cerveau » *La Revue de Médecine*, n° 31-32, 23-30 sept. 1974.
86. - **SALOMON H. SNYDER, SHAILESH P. BANERJEE, et Coll.** « Drugs, neurotransmitters and schizophrenia » *Scinece*, vol. 184, 21 june 1974 pp. 1243-1253.
87. - **T.A. SOROKINA** « La circulation cérébrale dans les cas de dystonie neurocirculatoire, selon les données rhéographiques » *Chaire de thérapeutique clinique de l'Institut médical de Riga.*
88. - **A. SOULAIRAC, J.P. LOSSON, M. LOSSON** « Mode d'approche et d'évaluation psychométrique du vieillard dans la thérapeutique circulatoire de l'encéphale ». *Thérapeutique*, 1969, 10, 1025-1029.
89. - **R. TISSOT, G. BARTHOLINI** « Monoamines et régulations thymiques ». XXIX^e réün. neurol. internat. Paris, 30 mai-3 juin 1972, Masson et Cie Editeurs.
90. - **ROY V. VANER, M.D. et W.R. CALVERT** « Psychiatric assessment of the aged : a differential Model for diagnosis » *Journal of the american geriatrics society*, vol. XXII, n° 6, pp. 273-277.
91. - **A.M. VAYSSE, G. CALATAYUD** « Etude clinique de VADILEX en geriatrie ». *Psychologie Médicale* 1972, tome 4 n° 6, pp. 1179-1183.
92. - **ZDZISLAW RYN** « Psychopathology in Alpinism » *Acta, Med. Pol.* 1971, XII, 3, p. 453-457.

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université de PARIS VII

Par délégation
*Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lariboisière-Saint-Louis*

